



Psychosociální vývoj: Neurochemie

prof. RNDr. Zdeněk Fišar, CSc.

Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta,
Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní
nemocnice v Praze

Neurochemie

- buněčná komunikace
- neurotransmise
- neuroimunomodulace

Neurobiologie, neurochemie a biologická psychiatrie

Výukový portál 1. LF UK:

- <http://connect.lf1.cuni.cz>
(sekce Psychiatrická klinika)
- <http://portal.lf1.cuni.cz/>
(sekce Psychiatrie, Psychologie, Sexuologie)

Knihy:

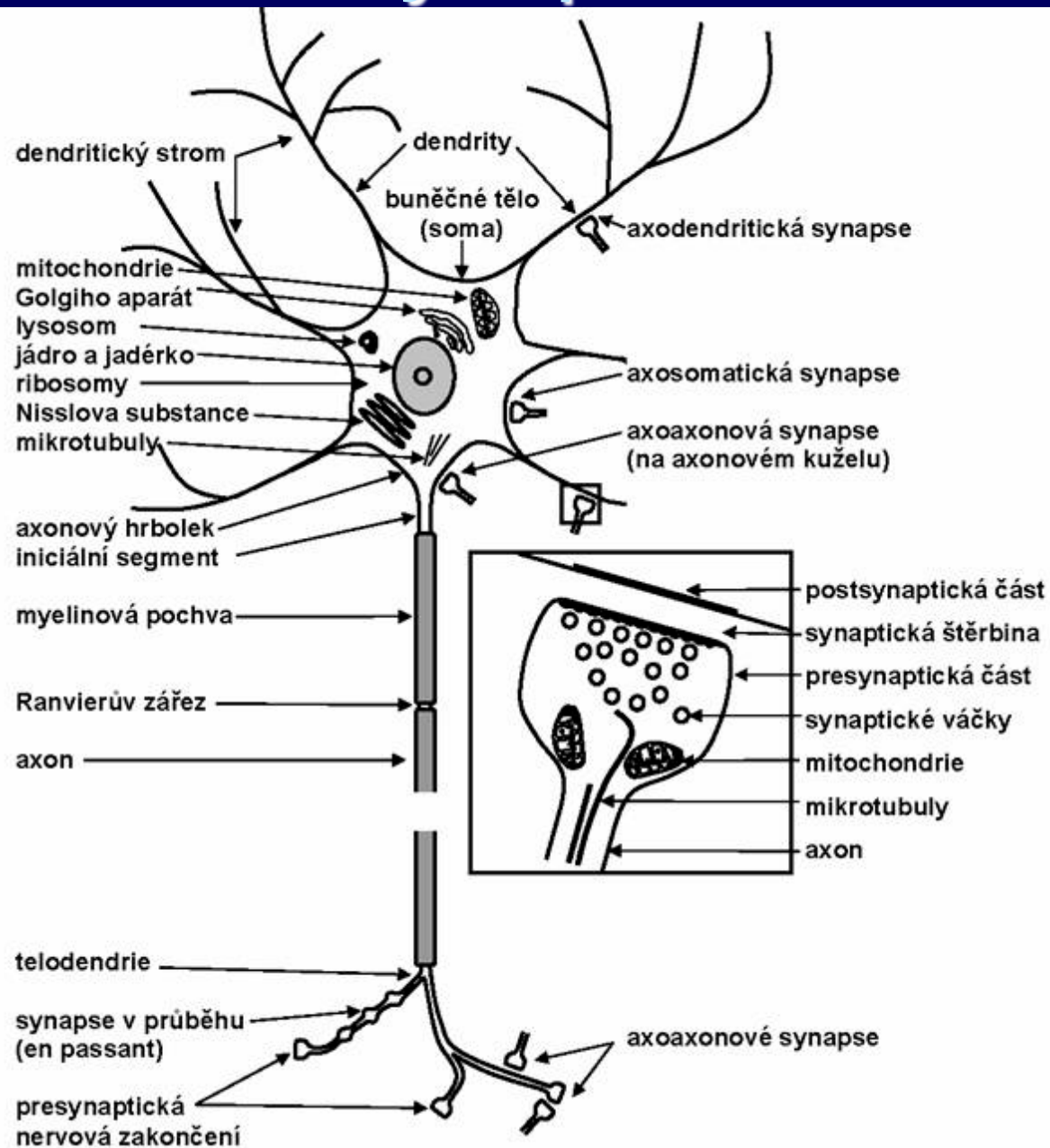
Fišar Z. a kol.: Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie.
Grada, Praha 2009.

Kovářů H. a Kovářů F.: Základy neuroimunomodulace. Galén,
Praha 2005.

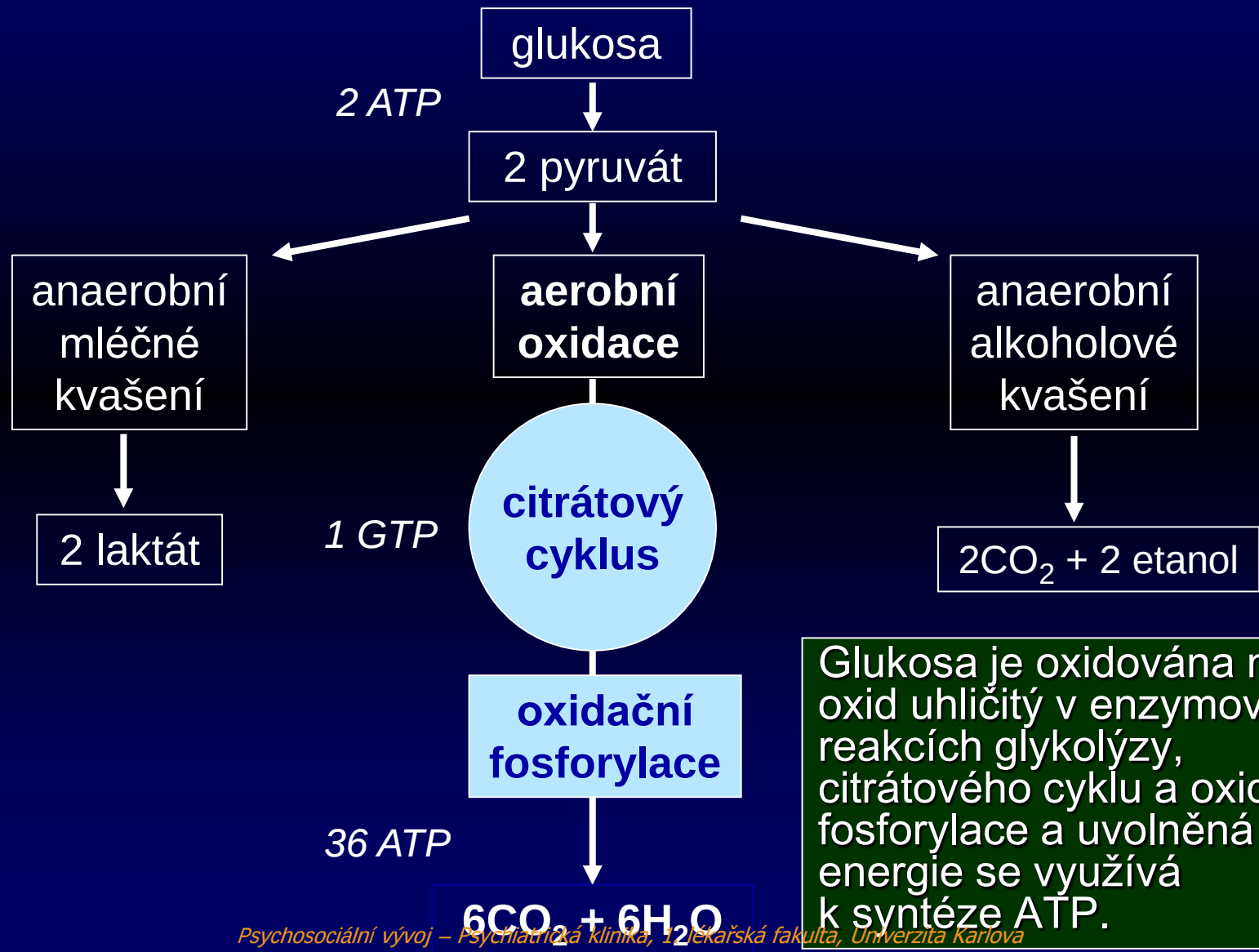
Úvod

- Základními funkcemi mozku jsou přenos a uchování informací.
- Přenášené informace jsou založeny na vzniku vzruchu (akčního potenciálu), jeho vedení axonem a přenosu na cílové buňky.
- Nervový, imunitní a endokrinní systém jsou propojeny pomocí molekul označovaných jako neurotransmitery, neuromodulátory, peptidové hormony, cytokiny a receptory.
- Dále jsou proto vysvětleny základní pojmy z neurobiologie a neurochemie.

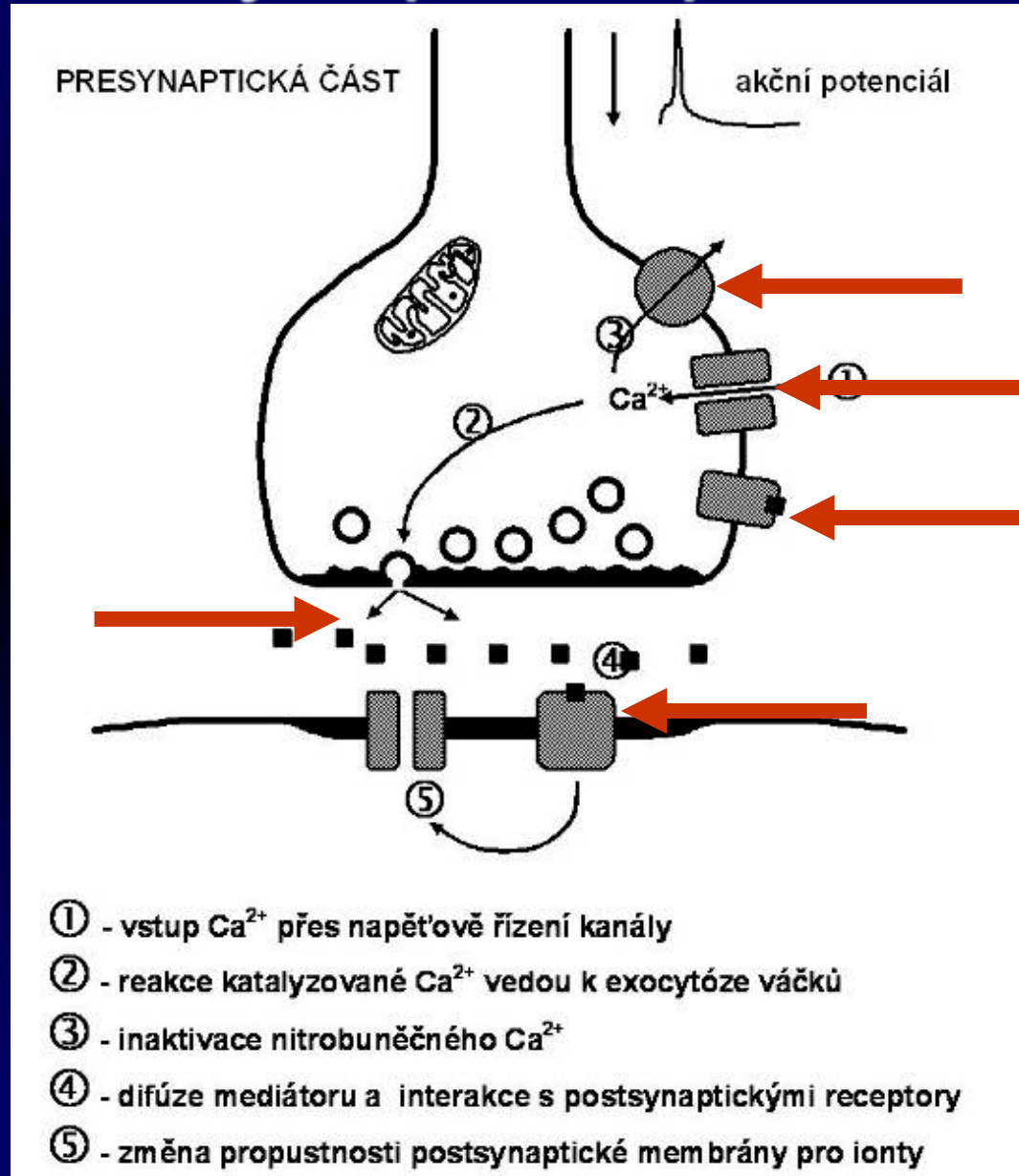
Synapse



Glykolytická dráha

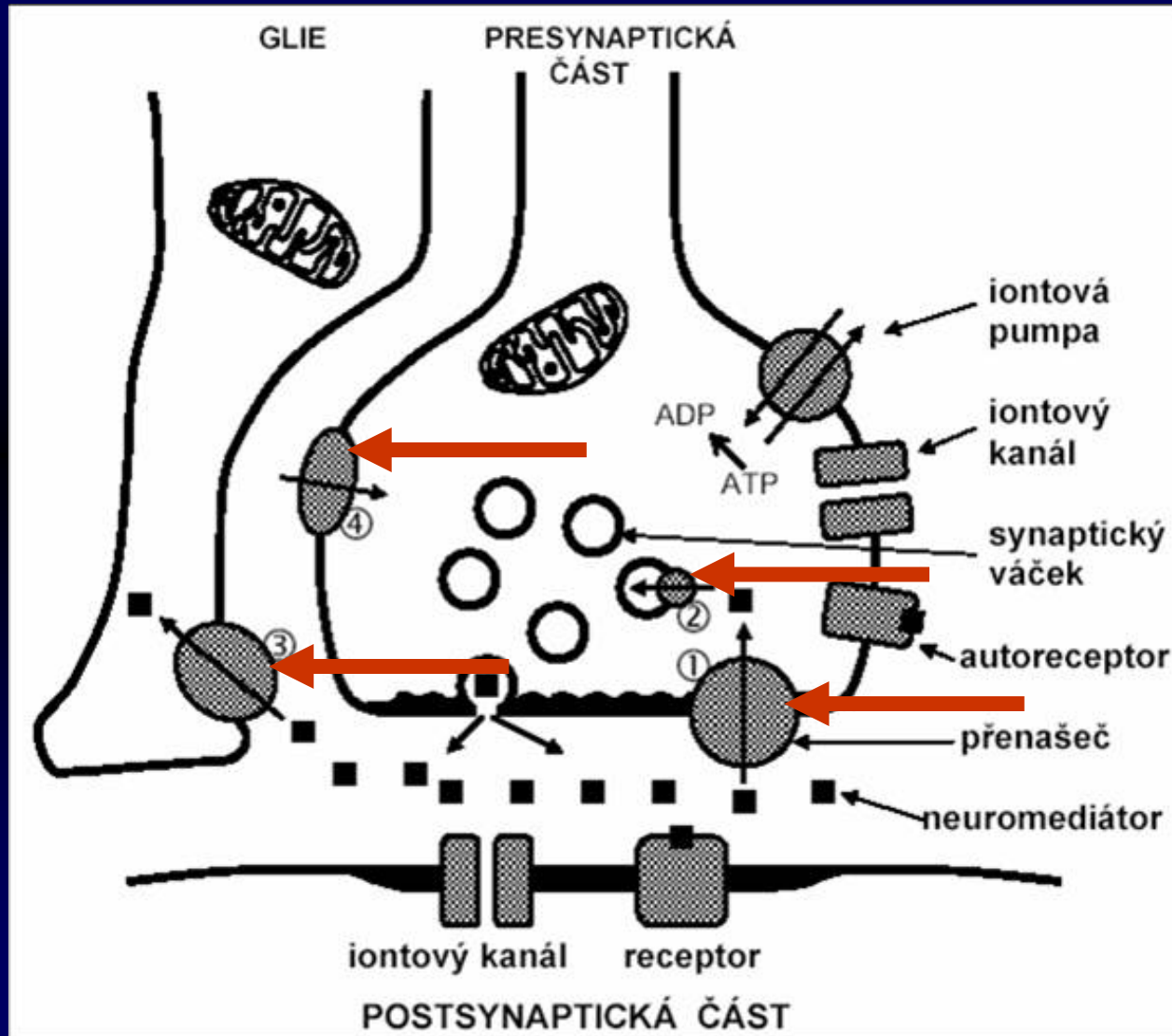


Chemická synapse – převod signálu



Model buněčné membrány

Přenašeče pro neurotransmitery



① - transportní protein závislý na Na^+/Cl^-

② - vezikulární transportní protein

③ - transportní protein závislý na Na^+

④ - osmoticky regulovaný transportní protein

Důsledky aktivity přenašečů

1. koncentrace neurotransmiteru ve štěrbině je snižována rychleji, než při pouhé difúzi, což umožňuje lepší časové rozlišení následných dějů
2. účinky neurotransmiteru jsou omezeny na menší plochu, což dovoluje funkci anatomicky blízkých chemicky identických ale funkčně odlišných synapsí
3. neurotransmitter může být po přenosu do presynaptického zakončení znovu použit

Kritéria pro identifikaci neurotransmiteru

1. výskyt ve vysokých koncentracích v presynaptických nervových zakončeních
2. syntéza v presynaptickém neuronu
3. uvolňování v dostatečném množství z neuronu při depolarizaci membrány a existence mechanismu pro ukončení jeho působení
4. indukce fyziologických účinků odpovídajících normální synaptické transmisi i při exogenní aplikaci
5. existence specifického receptoru pro tento neuromediátor

Klasické neurotransmitery

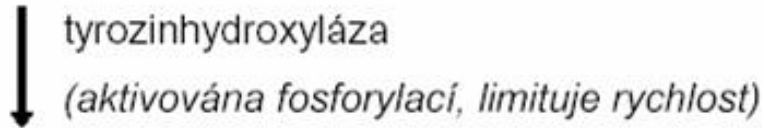
<i>System</i>	<i>Mediátor</i>
<i>cholinergní</i>	acetylcholin
<i>aminokyselinergní</i>	GABA
	asparagová kys.
	glutamová kys.
	glycin
	homocystein
<i>monoaminergní</i>	
<i>katecholaminy</i>	dopamin
	noradrenalin
	adrenalin
<i>indolaminy</i>	tryptamin
	serotonin
<i>jiné odvozené od ak</i>	histamin
	taurin
<i>purinergní</i>	adenosin
	ADP
	AMP
	ATP

Oxid dusnatý

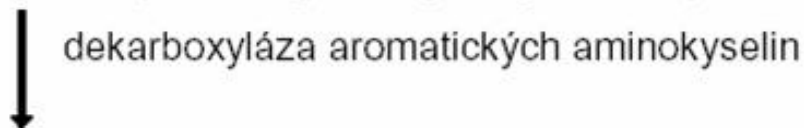
- **Oxid dusnatý** (NO) působí jako transmitter v imunitním systému, vasomotorice i neurotransmisi.
- Nejvýznamnější odlišností NO od jiných mediátorů je jeho schopnost **difundovat volně** a rychle přes membrány, tzn. působit na okolní buněčné elementy bez ohledu na anatomické spojení.
- NO je nestabilní volný radikál s poločasem několika sekund.

Biosyntéza katecholaminů

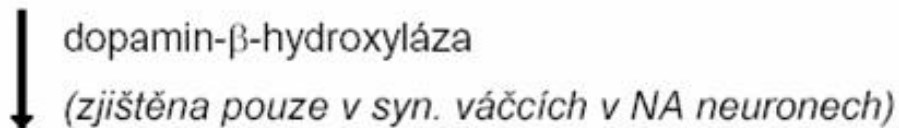
L-tyrozin



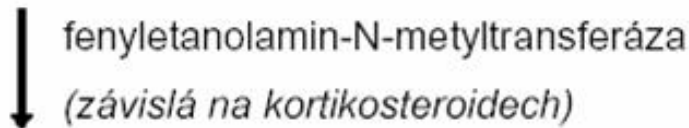
L-DOPA (3,4-dihydroxyfenylalanin)



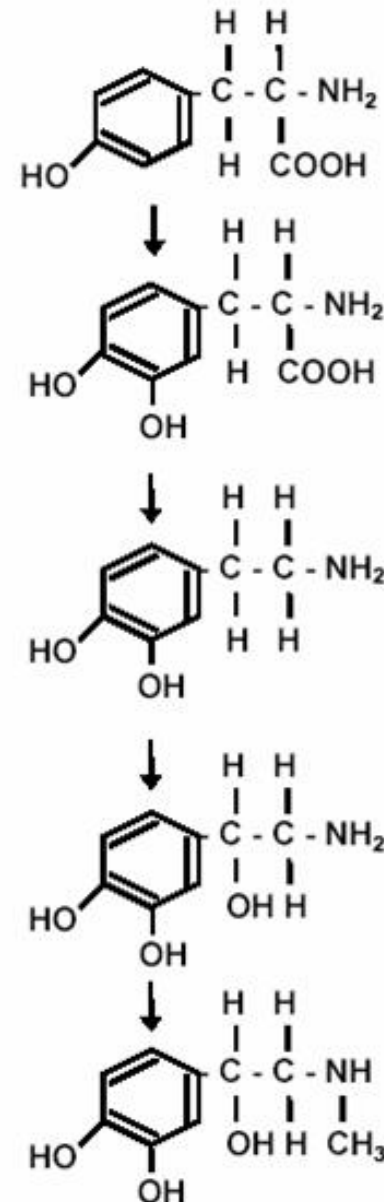
dopamin



noradrenalin



adrenalin



Biosyntéza serotoninu

tryptofan



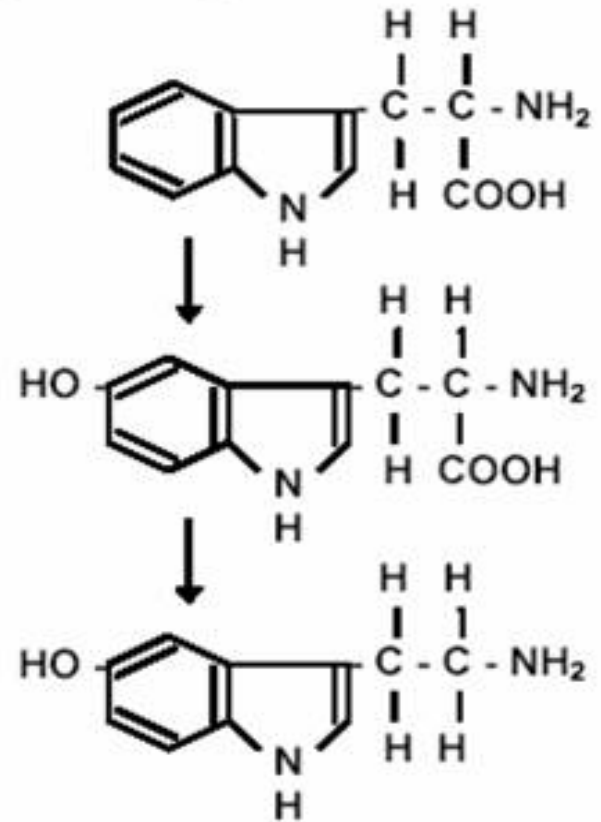
tryptofanhydroxyláza

5-hydroxytryptofan

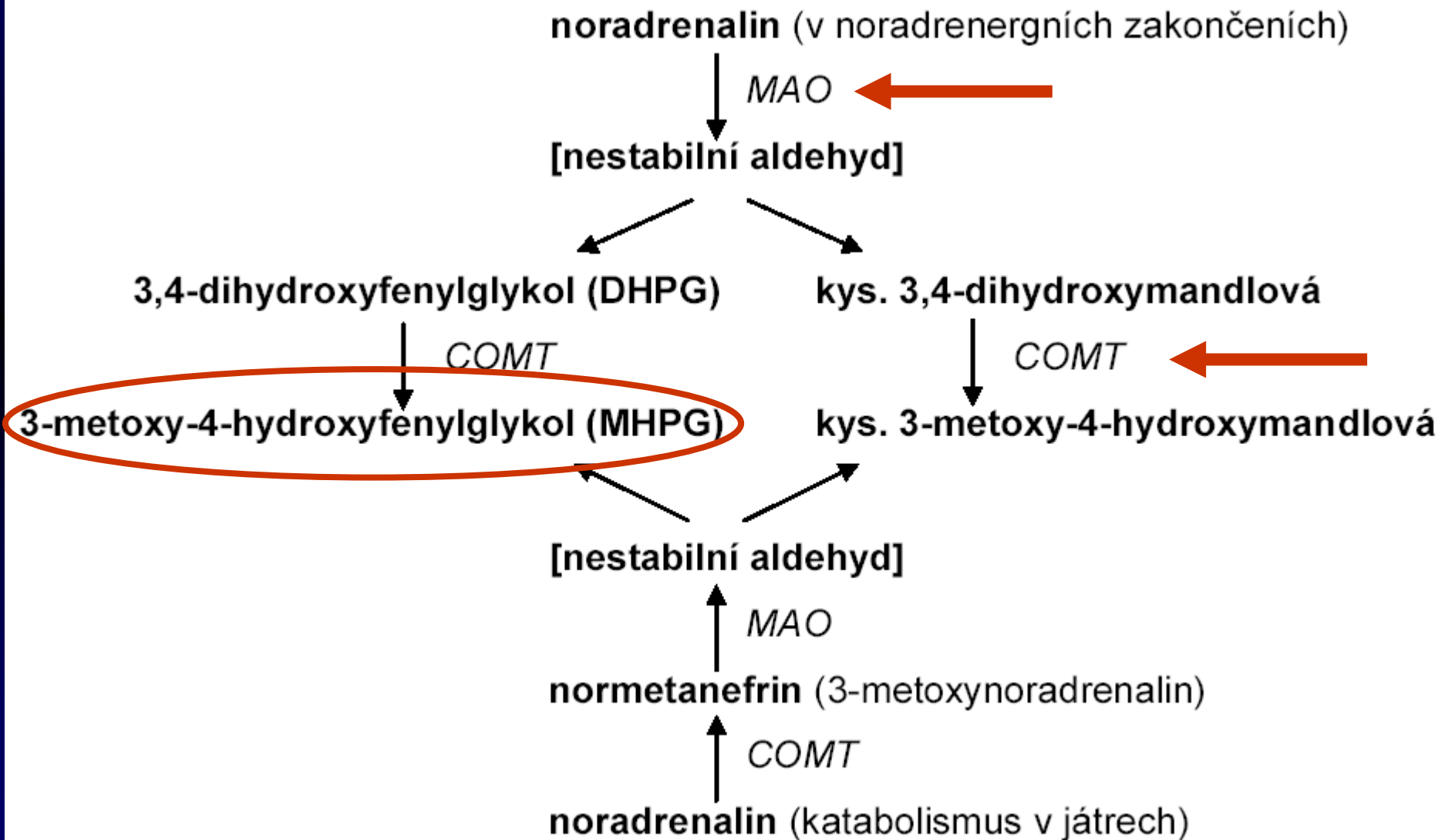


dekarboxyláza aromatických aminokyselin

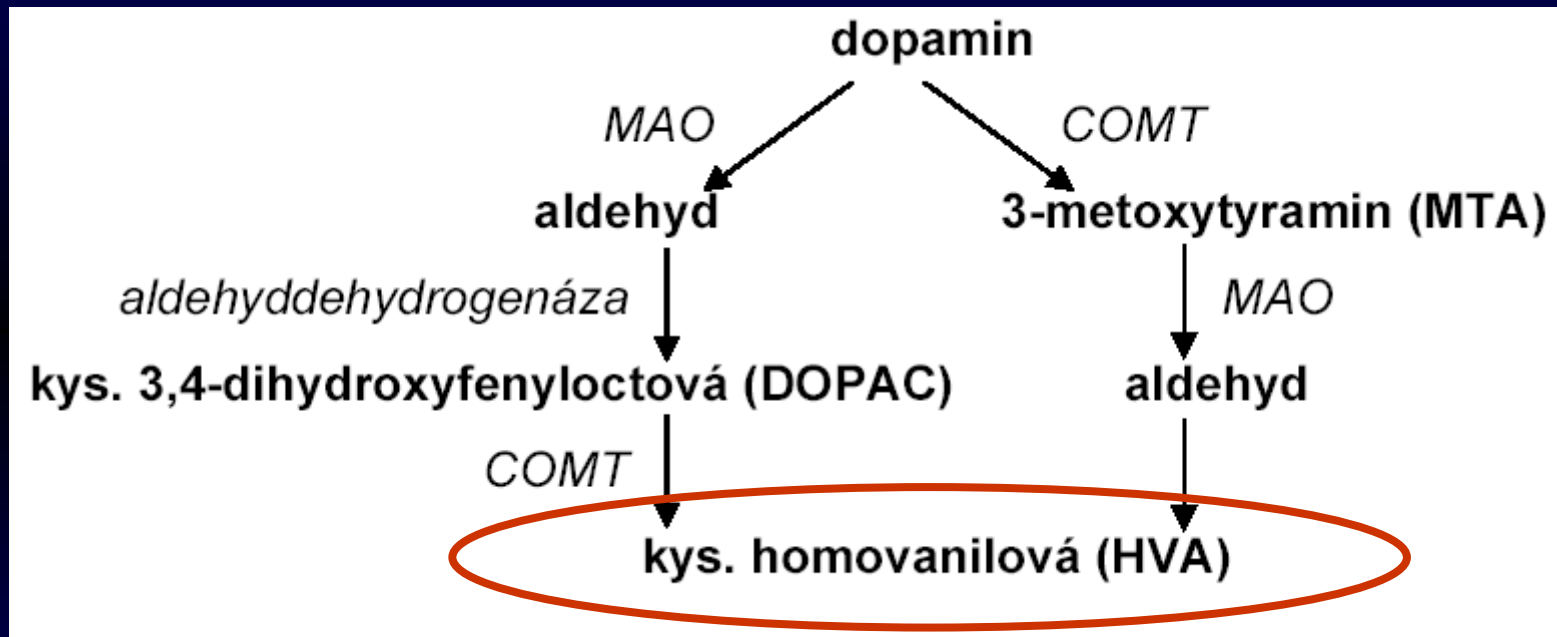
5-hydroxytryptamin (serotonin)



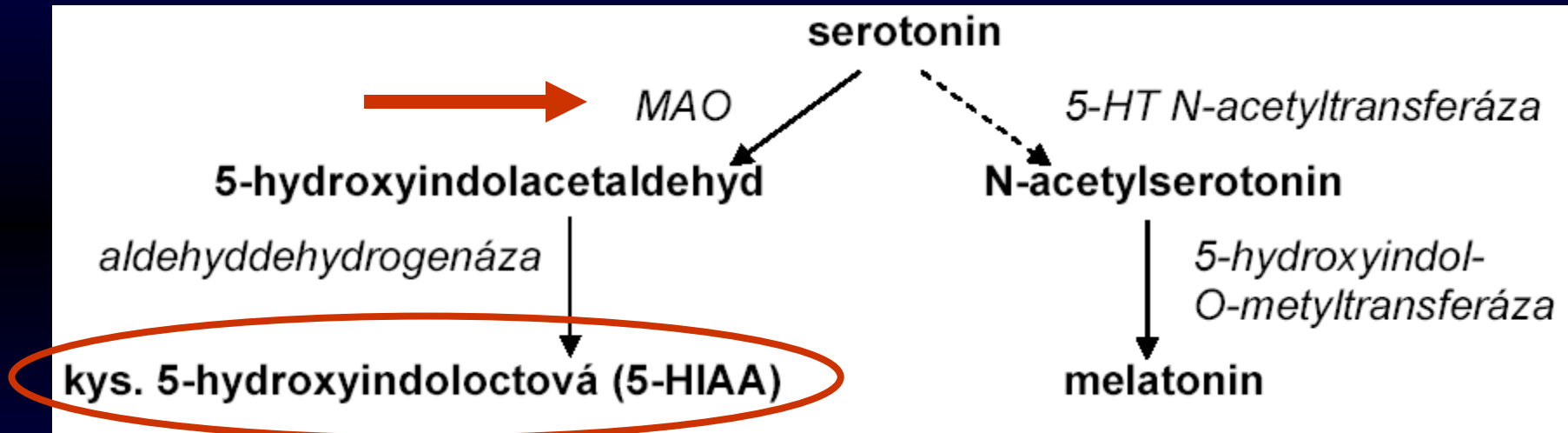
Metabolismus noradrenalinu



Metabolismus dopaminu



Metabolismus serotoninu



Růstové faktory v nervovém systému

neurotrofiny	nervový růstový faktor (NGF)
	mozkový neurotrofní faktor (BDNF)
	neurotrofin 3
	neurotrofin 4/5
neurokiny	ciliární neurotrofní faktor
	leukemický inhibiční faktor
	interleukin (IL-6)
	kardiotrofin 1
fibroblastové růstové faktory (FGF)	FGF-1 (kyselý FGF)
	FGF-2 (zásaditý FGF)
superrodina transformujících růstových faktorů β	transformující růstové faktory β
	kostní morfogenetické faktory
	gliový-odvozený neurotrofní faktor
	neurturin
superrodina epidermálních růstových faktorů	epidermální růstový faktor
	transformující růstový faktor α
	neureguliny
jiné růstové faktory	trombocytový-odvozený růstový faktor
	inzulinu-podobný růstový faktor I

Receptory

- **Receptor** je makromolekula specializovaná na přenos informace.
- Lze jej definovat jako specifické vazebné místo s funkčními vztahy.

Vlastnosti receptorů

Receptorový komplex

1. rozpoznávací místo

2. transdukční prvek

3. efektorový systém

Regulace receptorů

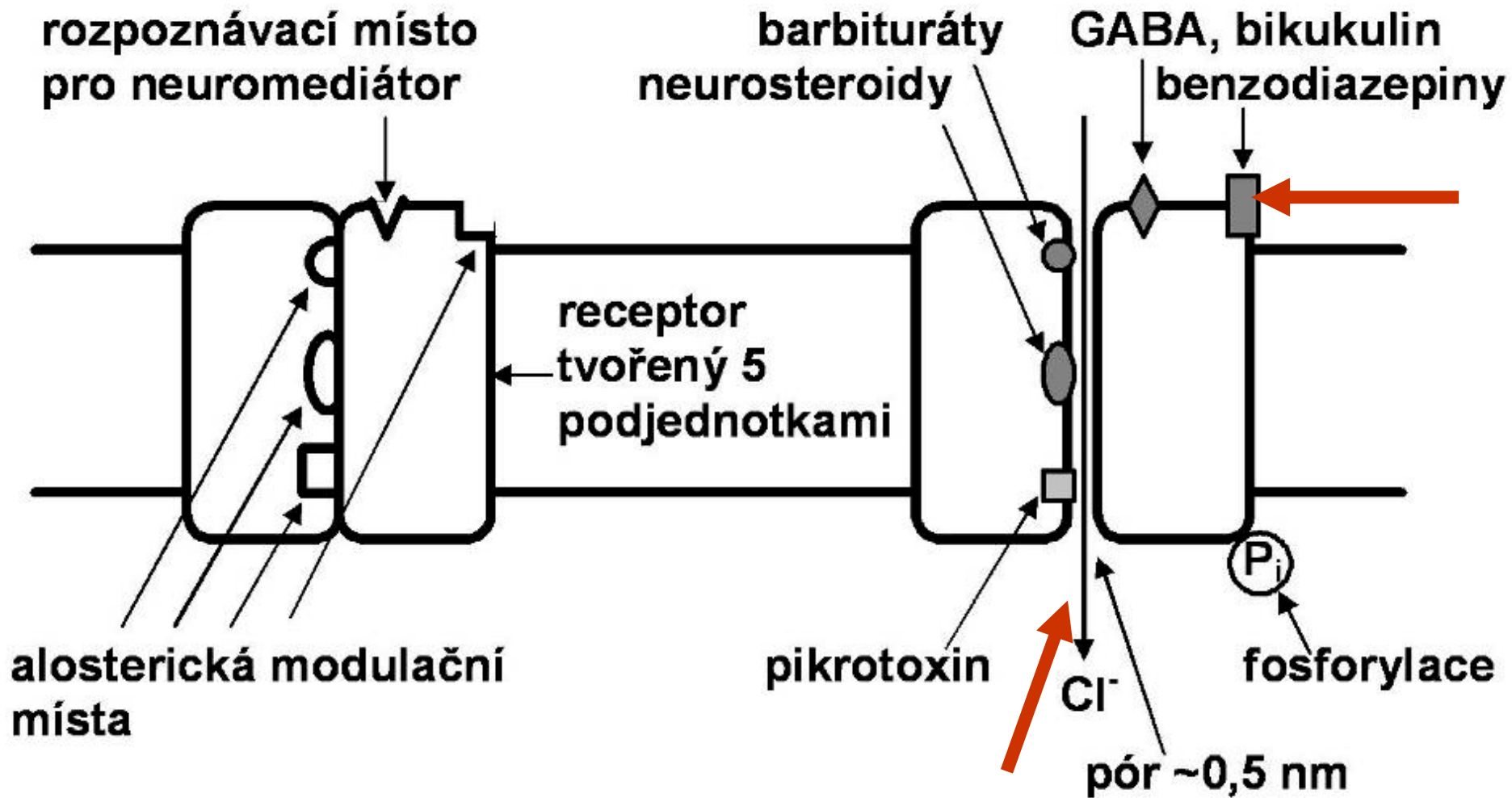
1. regulace změnou počtu receptorů

2. regulace vlastností receptorů

Rozdělení receptorů podle jejich efektorového systému

1. receptory obsahující interní iontový kanál
2. receptory spojené s G proteiny
3. receptory s vnitřní guanylátcyklázovou aktivitou
4. receptory s vnitřní tyrozinkinázovou aktivitou

GABA_A receptor



Rozdělení receptorů podle jejich efektorového systému

1. ligandem řízené iontové kanály
2. receptory spojené s G proteiny
3. receptory s vnitřní guanylátcyklázovou aktivitou
4. receptory s vnitřní tyrozinkinázovou aktivitou

Schéma pro hypotézu druhých poslů



Typy receptorů

<i>Mediátorový systém</i>	<i>Receptorový typ</i>
acetylcholinový	acetylcholinové nikotinové receptory
	acetylcholinové muskarinové receptory
monoaminový	α_1 -adrenoceptory
	α_2 -adrenoceptory
	β -adrenoceptory
	dopaminové receptory
	serotoninové receptory
aminokyselinový	GABA receptory
	glutamátové ionotropní receptory
	glutamátové metabotropní receptory
	glycinové receptory
	histaminové receptory
peptidový	opioidní receptory
	jiné peptidové receptory
purinový	adenosinové receptory (P_1 purinoceptory)
	P_2 purinoceptory

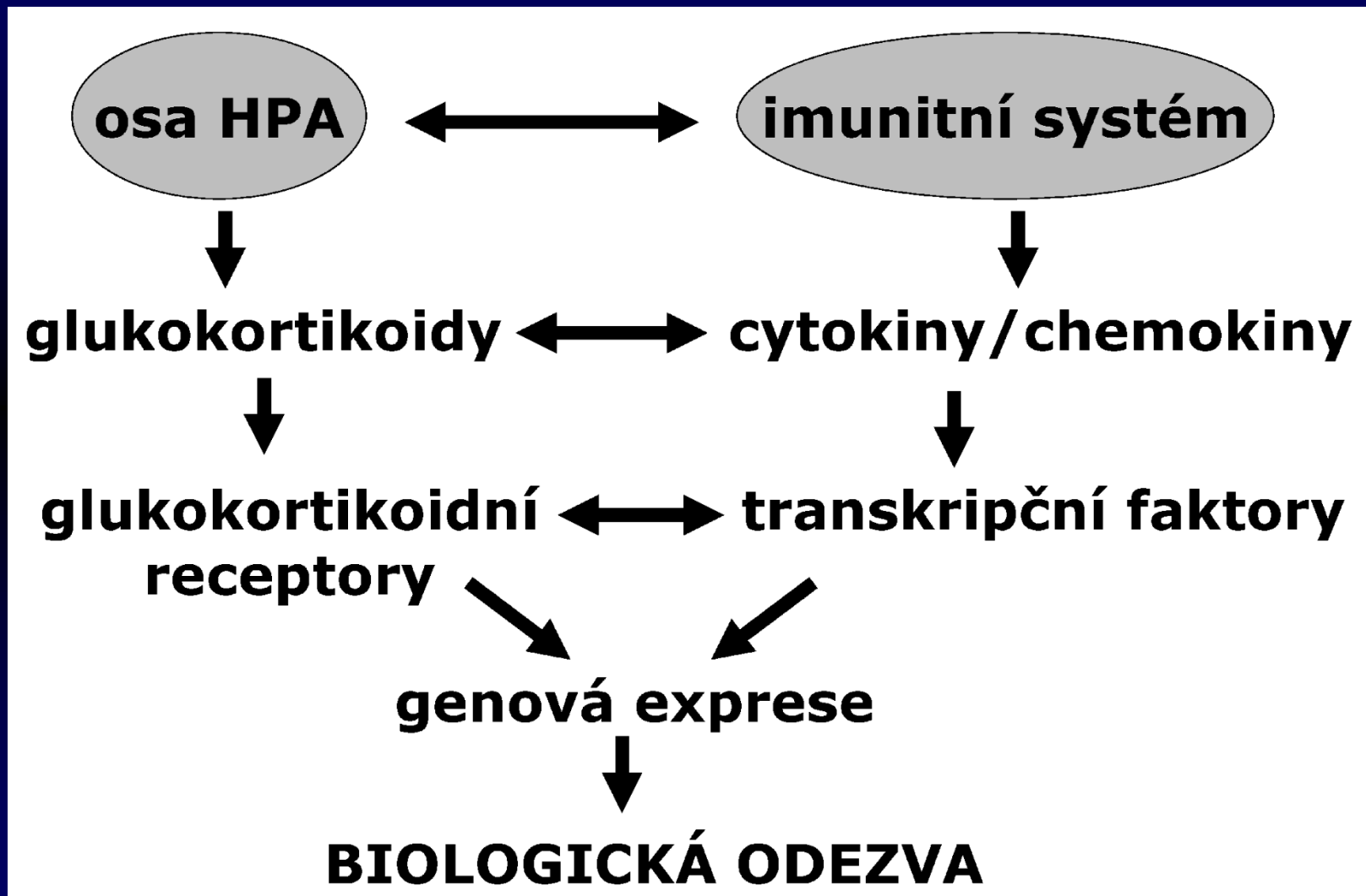
Neuroimunoendokrinologie

- Cytokiny, peptidové hormony a neurotransmitery jsou endogenní molekuly pro mozek, endokrinní a imunitní systém.
- Tyto ligandy a jejich receptory umožňují komunikaci mezi nervovým, imunitním a endokrinním systémem.
- Neuroendokrinní a imunitní systém tedy komunikují obousměrně.

HPA osa

- Neuro-imuno-endokrinní rozhraní je zprostředkováno cytokiny. Tato souhra se projevuje např. v účincích **stresu**.
- Klíčovou úlohu v odezvě na stres má **osa hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin (HPA)** - jak externí, tak interní stresory aktivují HPA osu. Cytokiny jsou chemické posly, které stimulují osu HPA, když je tělo pod stresem nebo zažívá infekci.

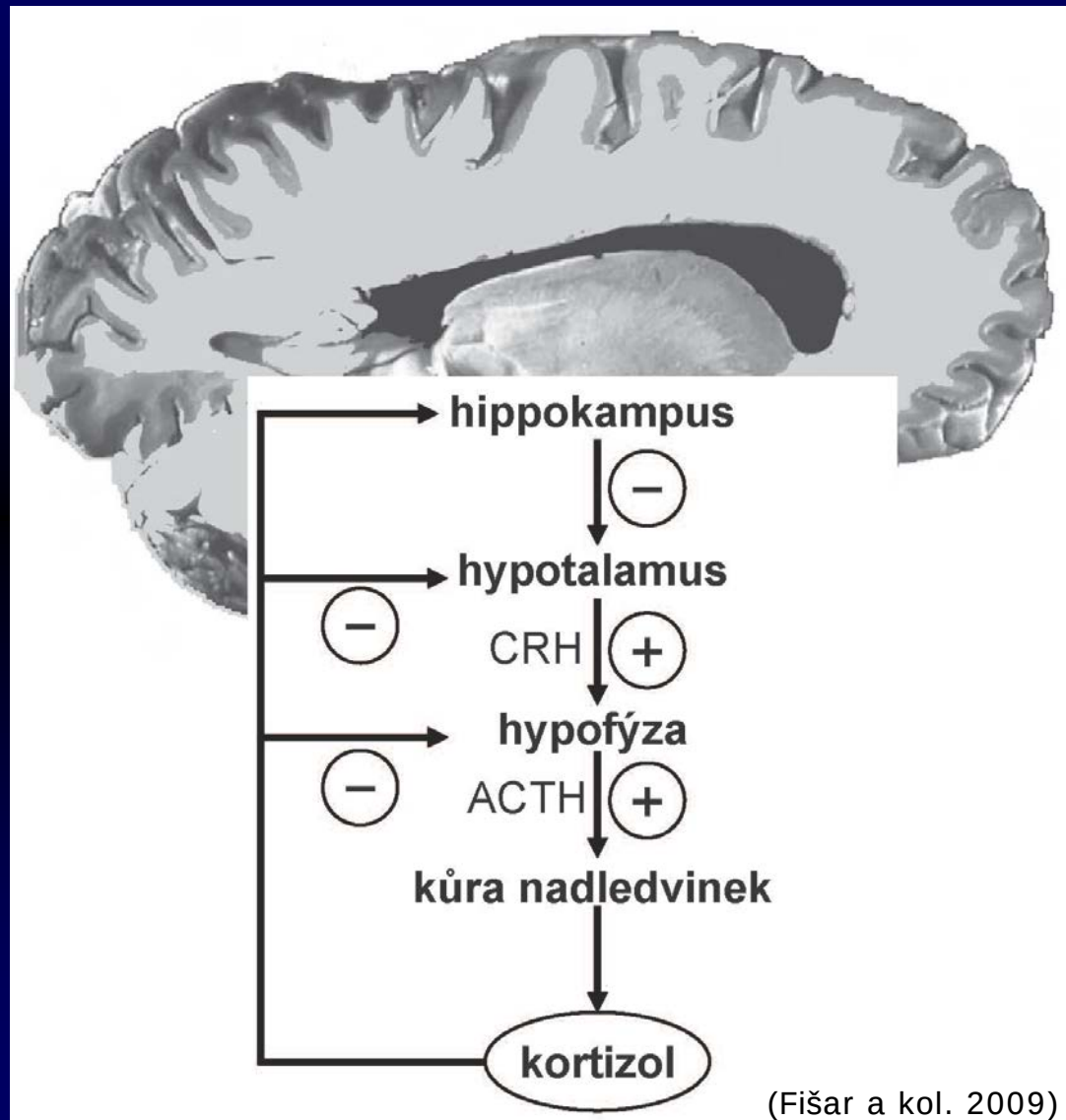
Vzájemné působení osy hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin (HPA) a imunitního systému



Haddad et al.: J Neuroimmunol. 2002;133:1-19.

HPA osa

- Funkce osy HPA zahrnuje i zpětnovazebné působení na sebe samu:



(Fišar a kol. 2009)

Imunoneuroendokrinní a neurochemické přístupy

- Imunoneuroendokrinní a neurochemické přístupy ke studiu afektivních poruch jsou propojeny přes vzájemné ovlivňování funkcí monoaminergních neurotransmitterových systémů a osy HPA.

Cytokiny

- **Cytokiny** mají klíčovou úlohu v imunitní aktivaci a ovlivňují rovněž centrální nervový systém.
- Předpokládá se, že zvýšená aktivita osy HPA pozorovaná často při těžké depresi je důsledkem **přímého stimulačního působení cytokinů na hypotalamus**.
- Existuje také propojení mezi cytokiny a katecholaminy. Lze předpokládat, že NA uvolňovaný při stresu aktivuje cytokiny a vede k imunitním jevům spojeným se stresem.

Modelové buňky

- Buňky imunitního systému lze použít jako vhodné **modelové buňky** pro studium přenosu nervového signálu, neboť mají přenašeče a receptory pro neurotransmitery (např. receptory β -adrenergní, acetylcholinové, serotoninové typu 1, dopaminové typu 1 a 2, purinové) a antidepresiva ovlivňují transdukcii buněčného signálu v buňkách imunitního systému.

Ikosanoidy

- Významnými signálními molekulami v CNS, které se podílejí také na kontrole imunitního systému, jsou **ikosanoidy**.
- Proto jsou sledovány také koncentrace **esenciálních mastných kyselin** v plasmě nebo v membránách, neboť poměr ω -3 a ω -6 nenasycených mastných kyselin ovlivňuje řadu buněčných funkcí souvisejících s tvorbou endokanabinoidů nebo ikosanoidů.

Imunitní odezva při depresi

- Deprese a život ve stresu mohou měnit imunitní funkce
- Těžká depresivní epizoda může být doprovázena aktivací imunitního systému nebo zánětlivou odezvou
- Změny v parametrech imunitního systému jsou ale menší, než při imunitních poruchách.

Deprese při imunitní odezvě

Aktivace imunitního systému může vést k depresivním příznakům:

- při kontaktu s antigenem jsou buňkami uvolňovány **cytokiny** – proteiny, které nejsou protilátkami a působí jako mezibuněčné mediátory;
- mezi vysokými hladinami cytokinů a depresí existuje spojení;
- depresivní symptomy u somaticky nemocných osob mohou být důsledkem imunitní aktivace a sekrece cytokinů, spíše než psychologickou reakcí na onemocnění - svědčí pro to i skutečnost, že antidepresiva lze použít pro prevenci nebo léčbu deprese spojené se somatickým onemocněním.

Konec prezentace